

# **УВЕЛИЧЕНИЕ РОЛИ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ АДФ В КОРОНАРНОМ РУСЛЕ ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**Козловский В.И.<sup>1</sup>, Хлопицкий С.<sup>2</sup>**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет<sup>1</sup>», Беларусь  
Ягеллонский университет<sup>2</sup>, г. Краков, Польша*

Известно, что аденозин обладает кардиопротекторным действием [3]. С другой стороны, аденозин участвует в механизмах защиты от окислительного стресса [4]. В связи с этим можно предположить, что при патологии сердца, сопровождающейся повышенной продукцией свободных радикалов кислорода, будет отмечаться увеличение генерации аденозина в коронарном русле, а также повышение чувствительности сосудов к аденозину. Одним из основных путей образования аденозина в сосудах является дефосфорилирование адениновых нуклеотидов, в частности, АДФ и АТФ.

Целью настоящего исследования явилось оценить эффекты аденозина и АДФ в коронарном русле трансгенных мышей линии Tgαq\*44, представляющих собой модель хронической сердечной недостаточности, одним из ключевых факторов развития которой является окислительный стресс. У данных мышей значительное увеличение содержания супероксид аниона в сердце наблюдается уже в возрасте 2 месяцев, в то же время нарушение сократимости миокарда и дисфункция коронарного эндотелия развиваются в возрасте 14 месяцев [1].

**Материал и методы исследования.** Эксперименты проводились на изолированных сердцах мышей, которые перфузировались под постоянным давлением 100 мм рт. ст. ретроградно через аорту по методу Лангендорфа с использованием раствора Кребса – Ханзелайта. Коронарный поток измерялся с помощью ультразвукового датчика. Для оценки влияния на коронарный поток аденозин и АДФ вводились в дозе, вызывавшей субмаксимальную вазодилатацию ( $10^{-9}$  М, болус), дважды в ходе эксперимента – без ингибиторов и в присутствии антагониста аденозиновых рецепторов 8-сульфопенилтеофиллина (8-СФТ,  $5 \times 10^{-5}$

М). Были сопоставлены эффекты аденозина и АДФ у животных трёх возрастов: 2 месяца, 8 месяцев и 14 месяцев. Кроме того, определяли концентрацию аденозина в эфлюэнте методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией [5]. Для получения скорости выделения аденозина в пкмоль/мин концентрацию его умножали на величину коронарного потока (выраженную в л/мин) в момент взятия эфлюента.

**Результаты и их обсуждение.** Не было обнаружено существенного различия между величиной коронарорасширяющих эффектов аденозина и АДФ в сердцах мышей линий Tgaq\*44 и FVB 2 и 8 месяцев, в то же время у трансгенных мышей 14 месяцев прирост коронарного потока, вызванный аденозином, превышал аналогичный показатель у контрольных мышей (таблица 1).

Наряду с этим, процент ингибирования коронарорасширяющего эффекта АДФ под влиянием 8-СФТ был выше, а прирост коронарного потока, вызванного АДФ в присутствии 8-СФТ, ниже в сердцах мышей линии Tgaq\*44 8 и 14 месяцев в сравнении с аналогичными показателями у контрольных мышей линии FVB (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние 8-СФТ на прирост коронарного потока, вызванный аденозином и АДФ и АТФ в изолированных сердцах трансгенных мышей Tgaq\*44 и контрольных мышей FVB; данные представлены как  $M \pm SD$  в случае нормального распределения и Me (25%;75%) при распределении, отличающемся от нормального

Линия мышей	возраст (мес.)	Прирост коронарного потока (мл/мин)					
		аденозин			АДФ		
		без 8-СФТ	в присутствии 8-СФТ	% ингибирования	без 8-СФТ	в присутствии 8-СФТ	% ингибирования
FVB	2, n=5	2,26 (2,07;2,50)	0,29 (0,25;0,43)	87,2 (84,8;90,0)	2,10 (1,91;2,39)	0,95 (0,77;1,01)	59,3 (54,8;66,3)
	8, n=10	2,33±0,41	0,43±0,13	82,8 (80,2;85,4)	1,81±0,29	0,85±0,12	51,8±10,7
	14, n=9	1,88±0,34	0,35±0,14	81,6±7,0	1,74±0,42	0,78 (0,68;1,21)	48,5±10,4
Tgaq*44	2, n=4	2,81 (2,39;3,13), p=0,1416	0,29 (0,20;0,39), p=0,2449	87,7 (85,4;92,7), p=0,8065	2,21 (1,99;2,40), p=0,9025	0,82 (0,74;1,03), p=0,8065	62,2 (52,7;66,1), p=0,8065
	8, n=16	2,24±0,61, p=0,6926	0,46±0,22, p=0,7319	79,6±9,3, p=0,7921	1,96 (1,77;2,11), p=0,2254	0,63±0,24, p=0,0106*	66,6±10,7, p=0,0032*
	14, n=17	2,38 (2,06;2,45), p=0,0070*	0,33 (0,23;0,39), p=0,7669	85,5 (79,6;90,4), p=0,4345	1,75±0,46, p=0,7261	0,64±0,20, p=0,03556*	61,3±12,8, p=0,0220*

Примечание: здесь и в таблице 2 p – вероятность нулевой гипотезы при сравнении показателей у мышей линий FVB и Tgaq\*44 (критерий Манна – Уитни), \* – статистически достоверное различие между указанными группами (p<0,05)

В сердцах трансгенных мышей линии Tgαq\*44 выделение аденозина в базальных условиях не отличалось существенно в сравнении с контрольными животными, в то же после введения АДФ скорость выделения аденозина у трансгенных мышей была в 1,9 раза выше (таблица 2).

**Закключение.** Таким образом, в сердце грасгенных мышей линии Tgαq\*44 с хроническим окислительным стрессом и сердечной недостаточностью отмечается более выраженный вклад аденозина в механизм коронарорасширяющего действия АДФ, причём данный феномен предшествует появлению явных признаков дскомпенсированной сердечной недостаточности.

Наиболее вероятной причиной обнаруженного феномена является повышенное дефосфорилирование АДФ до аденозина.

Наряду с этим, в период декомпенсации сердечной недостаточности увеличивается также чувствительность коронарных сосудов к аденозину.

Таблица 2 – Сравнение скорости выделения аденозина из изолированных сердец трансгенных мышей линии Tgαq\*44 и контрольных мышей линии FVB в базальных условиях, а также после применения аденозина и АДФ - Me (25%;75%)

Условия забора эфлюента		Выделение аденозина из изолированного сердца мыши (пкМ/мин)	
		линия FVB (n=5)	линия Tgαq*44 (n=5)
базальные условия		33,86 (22,0;36,8)	29,37 (19,8;39,7), p=0,9168
после	аденозина	186,3 (129,2;262,5)	269,3 (214,7;274,9), p=0,4647
введения	АДФ	76,4 (68,5;93,3)	145,4 (115,3;169,1), p=0,0283*

Повышенная генерация аденозина в коронарном русле, очевидно, играет роль компенсаторного механизма, который предупреждает развитие патологических изменений в сердце.

Физиологическое значение данного механизма состоит в превращении обладающего провоспалительными и проагрегантными свойствами АДФ [2] в аденозин, для которого характерны противовоспалительный и антиагрегантный эффекты [6].

#### Литература:

1. Drelicharz L. Kozlovski V., Skorka T. et al NO and PGI(2) in coronary endothelial dysfunction in transgenic mice with dilated cardiomyopathy // Basic. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 103, №5. – P. 417 – 430.
2. Gachet C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications //

Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99. – P. 466 – 472.

3. Kitakaze M., Hori M., Morioka T. et al. Infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning is blunted by inhibition of 5'-nucleotidase activity and attenuation of adenosine release // Circulation. – 1994. – Vol. 89, №3. – P. 1237 – 1246.

4. Ramkumar V., Nie Z., Rybak L.P., Maggiewar S B. Adenosine, antioxidant enzymes and cytoprotection // Trends Pharmacol Sci. – 1995. – Vol. 16. – P. 283 – 285.

5. Smolenski R.T., Yacoub M.H. Liquid chromatographic evaluation of purine production in the donor human heart during transplantation // Biomed. Chromatogr. – 1993. – Vol. 7, №4. – P. 189 – 195.

6. Sullivan G.W. Adenosine A2A receptor agonists as anti-inflammatory agents. Curr Opin Investig Drugs. – 2003. – Vol. 4. – P. 1313 – 1319.

## **ИЗМЕНЕНИЯ ЭФФЕРЕНТНОЙ ИМПУЛЬСАЦИИ В КОЖНОМ НЕРВЕ ВЫЗВАННЫЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ**

**Люзина К.М.**

*Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь*

Изменения микроциркуляции в различных сосудистых бассейнах могут вызываться флуктуациями метаболических запросов тканей или действием разнообразных сигнальных молекул.

Глюкоза, основной энергетический субстрат клеток, при ее недостатке или избытке в кровотоке, может иметь сигнальное значение при формировании эфферентной сосудодвигательной импульсации в симпатических волокнах. Механизмы, лежащие в его основе, изучаются [2, 4], но в основном применительно к функциональным системам, вовлеченным в регуляцию углеводного обмена.

В литературе мало внимания уделено анализу сдвигов эфферентной активности симпатических волокон, вызванных гипо- и гипергликемическим состоянием.

Поскольку они могут иметь определенное функциональное значение при оценке патологических процессов [6], знание особенностей формирования